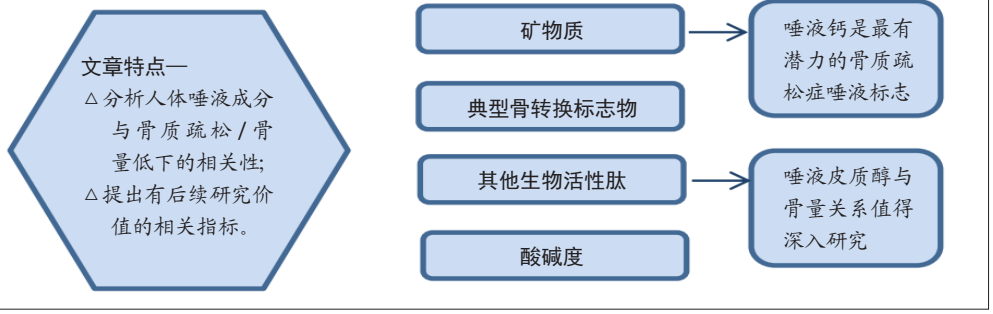
人体唾液成分与骨质疏松 / 骨量低下

https://doi.org/10.12307/2022.443
投稿日期：2021-07-14
送审日期：2021-07-15
采用日期：2021-08-14
在线日期：2021-09-16
中图分类号：
R446；R332；R592
文章编号：
2095-4344(2022)09-01439-06
文献标识码：A

朱 婵[1, 2]，韩栩珂[1, 2]，姚承佼[1, 2]，周 倩[1, 2]，张 强[3]，陈 秋[1, 2]

文章快速阅读：



文题释义：

骨质疏松症：是最常见的增龄相关性骨骼疾病，是一种以骨量低、骨组织微结构损坏导致骨脆性增加，易发生骨折为特征的全身性骨病。在疾病初期通常没有明显的临床表现，因此被称为“静悄悄的流行病”。随着疾病的发展，骨质疏松性骨折的危害巨大，是老年患者致残和致死的主要原因之一。

唾液诊断：唾液由唾液腺分泌，可以清洁和保护口腔清洁并发挥抗菌和消化作用。唾液的成分复杂，收集方法简单，并且无创。随着唾液组学的快速发展，唾液被认为是体内生物标志物的集合，唾液成分在口腔疾病、干燥综合征、糖尿病、心血管疾病、感染性疾病和某些肿瘤中表现出良好的诊断性能。

摘要

背景：骨质疏松症是全世界面临的重要公共健康问题，危险人群的早期筛查和诊断可有效预防脆性骨折的发生。唾液作为一种非侵入性和安全的来源，有望在疾病的诊断和预后中发挥替代血液的作用。

目的：回顾唾液成分分析在骨质疏松/骨量低下领域的研究，以期找到最有前途和价值的唾液诊断标志物。

方法：计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science以及中国知网、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库等数据库，检索截止时间至2021-06-01，同时检索其他相关灰色文献，获取所有涉及唾液成分与骨质疏松/骨量分析的相关研究，评价其方法学质量，筛选符合纳排标准的试验，并提取研究中的受试者信息、诊断方法、观察指标及试验结果等相关资料。

结果与结论：共有8篇符合标准的唾液成分与骨量低下/骨质疏松的相关性研究，其中横断面研究5篇(高质量文献2篇，中等质量文献3篇)，病例-对照研究3篇(高质量文献1篇，中等质量文献2篇)；关注了12种唾液成分指标，分别是唾液矿物质(钙、锌、磷、铜)，唾液中的典型骨转换标志物(碱性磷酸酶、骨钙素、C-末端肽交联CTX、Ⅰ型原胶原N-端前肽P1NP)，唾液中的某些生物活性肽(胃饥饿素、肥胖抑制素、α-防御素)以及唾液pH值。唾液钙可能是诊断骨质疏松症最有潜力的唾液指标之一，唾液皮质醇与骨量的关系值得深入研究。

关键词：唾液；唾液钙；生化标志物；骨质疏松；骨量减少；系统综述

Human salivary components and osteoporosis/osteopenia

Zhu Chan[1, 2], Han Xuke[1, 2], Yao Chengjiao[1, 2], Zhou Qian[1, 2], Zhang Qiang[3], Chen Qiu[1, 2]

[1]Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; [2]Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; [3]Sichuan Provincial Orthopedic Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Zhu Chan, Doctoral candidate, Attending physician, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Corresponding author: Chen Qiu, Professor, Doctoral supervisor, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Osteoporosis is a critical public health issue among the world. Early screening and diagnosis for high-risk groups can effectively prevent the occurrence of osteoporosis related fractures. As a non-invasive and safe strategy, saliva is expected to be alternative choice in the diagnosis and prognosis of diseases.

OBJECTIVE: To investigate the potential salivary diagnostic markers through systematically reviewing the current studies of salivary component analysis in osteoporosis/osteopenia.

[1] 成都中医药大学附属医院，四川省成都市 610072；[2] 成都中医药大学，四川省成都市 610075；[3] 四川省骨科医院，四川省成都市 610041

第一作者：朱婵，女，1988 年生，四川省荣县人，汉族，成都中医药大学在读博士，主治医师，主要从事骨科、生殖内分泌、运动医学研究。

通讯作者：陈秋，教授，博士生导师，成都中医药大学附属医院，四川省成都市 610072；成都中医药大学，四川省成都市 6100756

https://orcid.org/0000-0002-0389-8085 (朱婵)

基金资助：国家重大疑难疾病中西医临床协作项目 (CYW2019079)，项目负责人：陈秋；国家中医药管理局项目 [SATCM-2015-BZ(204)]，项目负责人：陈秋；成都市重点科技应用示范项目 (2019-YF09-00094-SN)，项目负责人：陈秋

引用本文：朱婵，韩栩珂，姚承佼，周倩，张强，陈秋 . 人体唾液成分与骨质疏松 / 骨量低下 [J]. 中国组织工程研究，2022，26(9):1439-1444.

METHODS: Databases, including PubMed, EMbase, The Cochrane Library, Web of Science, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Science and Technology Periodical database (VIP), Wanfang database, and Chinese Biomedical database (CBM), were searched from inception to June 1, 2021 to collect all related trials. Grey literature was also searched. All relevant studies involving salivary component and osteoporosis/bone mass analysis were obtained to evaluate its methodological quality and to screen tests that met the inclusion and exclusion criteria; methodological quality was evaluated; baseline characteristics, diagnostic methods, observation indicators, and test results were recorded.
RESULTS AND CONCLUSION: A total of eight relevant trials were selected in this review. Among them, there were five cross-sectional studies (two high-quality articles and three medium-quality articles) and three case-control studies (one high-quality article and two medium-quality articles). Eight included trials focused on 12 salivary components, including salivary minerals (Calcium, Zinc, Phosphorus, Copper), typical bone turnover markers (alkaline phosphatase, osteocalcin, CTX, P1NP), bioactive peptides (Ghrelin, Obestatin, α-defensins) and salivary pH value. Salivary calcium might be the most promising salivary markers for osteoporosis; nevertheless, the relationship between salivary cortisol and bone mass deserves further study.
Key words: saliva; salivary calcium; biochemical markers; osteoporosis; osteopenia; systematical review

Funding: *National Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Clinical Collaboration Project for Major and Intractable Diseases, No. CYW2019079 (to CQ); State Administration of Traditional Chinese Medicine Project, No. SATCM-2015-BZ(204) (to CQ); Chengdu Key Technology Application Demonstration Project, No. 2019-YF09-00094-SN (to CQ)*
How to cite this article: *ZHU C, HAN XK, YAO CJ, ZHOU Q, ZHANG Q, CHEN Q. Human salivary components and osteoporosis/osteopenia. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2022;26(9):1439-1444.*

0 引言 Introduction

骨质疏松症是骨量低、骨组织微结构损坏，导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病，是全世界范围内亟需解决的重要公共健康问题[1]。双能X射线(dual-energy X-ray absorptiometry，DXA)骨矿密度检查是临床和科研中诊断骨质疏松症最常用的方法[1]，由于骨密度变化缓慢，DXA不能及时监测病情变化，因此体液中生物标志物检测是骨质疏松症的理想补充诊断方法。唾液作为一种安全来源和非侵入性获得的体液，可以在多种疾病的诊断和预后中发挥替代血液的作用。骨骼健康与口腔健康联系紧密[2]，骨质疏松症与龋齿、牙周炎等口腔疾病具有共同的风险因素，如遗传、饮食、环境和全身因素[3]。不同的研究表明，骨质疏松症的骨质流失会加速口腔骨密度的降低[2, 4]，而骨质疏松症的针对性治疗可以改善牙周健康[1]。唾液对于口腔疾病的诊断性能已得到广泛认可[5-7]，而唾液生化参数变化与全身骨骼健康的关系却知之甚少，更没有全面的荟萃分析评估这些差异成分对骨质疏松症的诊断性能。因此，该文全面总结既往唾液成分分析在骨质疏松/骨量低下领域的研究，旨在找出唾液中最有前途和价值的诊断性生化标志物，为骨质疏松症的疾病预防、无创诊断、疾病进展监测、药物疗效评价提供参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2021年6月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 检索起止时间为各数据库建库至2021-06-01。

1.1.3 检索数据库 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science数据库及中国知网、万方数据、中国生物医学文献数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词包括：“Osteoporos？s”“Saliva*”“Bone loss”“Osteopenia”，采用主题词和款目词结合的方式进行检索；中文检索词包括：“骨质疏松”“骨质疏松症”“骨量低下”“唾液”，采用布尔逻辑词连接进行专业检索。

1.1.5 检索文献类型 所有文献类型：包括研究原著，综述，述评，经验交流，病例报告，荟萃分析等。

1.1.6 手工检索情况 另外手工检索其他的相关杂志、会议论文等资料。

1.1.7 检索策略 检索式以PubMed为例，见**图1**。

1.2 DXA骨密度诊断标准[1, 8] 参照世界卫生组织(World Health Organization，WHO)推荐的诊断标准，基于DXA测量结果：骨密度值低于同性别、同种族健康成人骨峰值1个标准差及以内属于正常；降低1-2.5个标准差为骨量低下(或低骨量)；降低≥2.5个标准差为骨质疏松。

#1	“Osteoporosis”[Mesh]
#2	((Osteoporos?s) OR (Bone loss)) OR (Osteopenia)
#3	(#1) OR (#2)
#4	“Saliva”[Mesh]
#5	Saliva*
#6	(#4) OR (#5)
#7	(#3) AND (#6)

图1 | PubMed数据库文献检索策略

1.3 文献纳入标准 ①所有涉及人体唾液成分分析与符合诊断标准的骨质疏松、骨量低下相关性研究，包括观察性研究和干预性研究；②不限制语种。

1.4 文献排除标准 ①综述文献；②非人类研究(如细胞、动物等)；③重复检出或重复发表的文献；④无法获得全文的文献；⑤不以骨密度来诊断骨量的研究(如：使用足跟定量超声，骨折病史，风险评估工具等)；⑥无法提取数据(如：组间比较结果或者比值比、风险度或者相关系数)的文献；⑦病例-对照研究未控制关键混杂因素的文献(如：年龄、性别、当前生育状态)；⑧以疾病治疗为目的给予干预措施，且无法提取干预前基线数据的文献。

1.5 文献筛选和质量评价 由2名评价者分别仔细阅读检索得到的文献标题和摘要。若从标题和摘要中不能明确文献是否涉及唾液成分与骨质疏松/骨量减少的相关性这一主题，2名评价者独立查阅其全文再决定是否纳入。所有文献是否纳入由2名评价者共同决定，存在分歧时，向第3名评价者咨询，协商讨论解决。

纳入的横断面研究使用医疗保健研究与质量机构(Agency for Healthcare Research and Quality，AHRQ)方法来评估[9]；病例-对照研究质量使纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa quality assessment scale，NOS)来评估[10]；非随机对照研究质量使用非随机研究方法学指标(methodological index for non-randomized studies，MINORS)来评估[11]。

2 结果 Results

2.1 文献筛选结果 根据检索词检索得到760篇文献，剔除不相关及重复文献，余52篇，通过下载全文阅读文献内容，比对纳入排除标准后，最终纳入8篇研究，共648个研究对象，检索流程见**图2**。

在这8篇文献当中：英文文献7篇，土耳其语文献1篇；横断面研究5篇，病例-对照研究3篇，没有符合条件的非随机对照研究纳入；所有研究均采用双能X射线仪作为判断骨密度的工具，见**表1**，**2**。

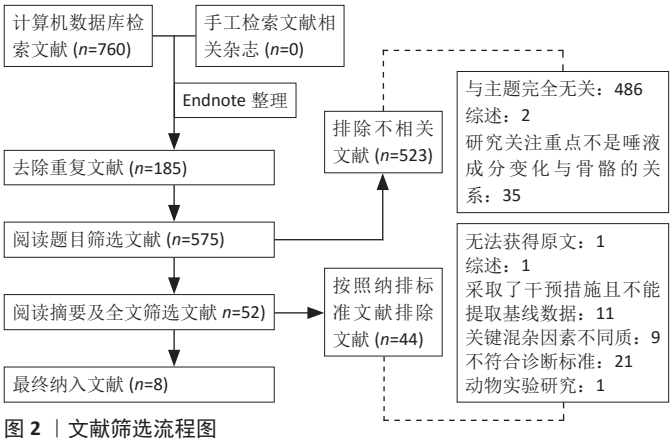


图 2 | 文献筛选流程图

表 1 | 纳入文献的研究特征

第一作者	发表时间	国家	发表语言	研究类型	年龄 (岁)	女性比例
SAHA[12]	2017	印度	英语	横断面研究	55–75	40(50%)
PEREIRA[13]	2018	巴西	英语	横断面研究	60±7.35	64(100%)
RABIEI[14]	2013	伊朗	英语	病例 – 对照研究	57.12±8.04	80(100%)
TABOR[15]	2020	波兰	英语	横断面研究	64.3±6.9	125(100%)
TERRACCIANO[16]	2013	意大利	英语	横断面研究	61.6±9	61(100%)
CELIKBAG[17]	2014	土耳其	土耳其语	病例 – 对照研究	55.61±7.80	57(100%)
BULLON[18]	2005	西班牙	英语	横断面研究	57.3±7.7	73(100%)
KERSCHAN-SCHINDL[19]	2020	奥地利	英语	病例 – 对照研究	59.3–71	80(100%)

2.2 **纳入文献的方法学质量评价** 使用 AHRQ 评价的 5 项横断面研究中：2 项为高质量研究，3 项为中等质量研究；使用 NOS 评价的 3 项病例 – 对照研究中：1 项为高质量研究，2 项为中等质量研究。见**表 3**。

2.3 **唾液成分与骨质疏松 / 骨量低下的关系** 在唾液成分与骨量低下 / 骨质疏松的相关性研究中，关注了 12 种唾液成分指标，分别是唾液矿物质 (钙 Ca、锌 Zn、磷 P、铜 Cu)，唾液中的典型骨转换标志物碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase，ALP)，骨钙素 (osteocalcin，OC)、C– 末端肽交联 (C-terminal telopeptide of type 1 collagen，CTX)、Ⅰ型原胶原 N– 端前肽 (procollagen type 1 N-peptide，P1NP)，唾液中的某些生物活性肽 (胃饥饿素 Ghrelin、肥胖抑制素 Obestatin) 和唾液 pH 值。唾液成分分析与骨质疏松 / 骨量低下相关研究领域的时间脉络图，见**图 3**。

表 2 | 纳入文献的研究方法和研究内容

第一作者	骨量测定方法	唾液采集方法	骨质疏松 (*n*)	骨量低下 (*n*)	对照 (*n*)
SAHA[12]	DEXA can	咀嚼标准片，采集 5 mL	30	30	20
PEREIRA[13]	DEXA can	自然流取，采集 5 min；咀嚼标准片，采集 5 min	32		32
RABIEI[14]	DEXA can	未详尽描述	40		40
TABOR[15]	DEXA can	自然流取，采集 5 min	40	41	44
TERRACCIANO[16]	DEXA can	自然流取，采集 1 min，离心取上清	43		18
CELIKBAG[17]	DEXA can	未提及	36	28	21
BULLON[18]	DEXA can	试纸浸润取样	28	11	34
KERSCHAN-SCHINDL[19]	DEXA can	咀嚼标准片，采集 5 min	40		40

第一作者	年龄 (岁)			唾液研究成分 *
	骨质疏松	骨量低下	对照	
SAHA[12]	NR	NR	NR	Ca(+)，ALP(+)
PEREIRA[13]	60.6±6.8		60.2±8.0	Ca(+)，pH(-)
RABIEI[14]	58.47(7.24)		55.77(8.65)	Ca(+)
TABOR[15]	63.7±6.1	65.2±6.9	64.0±7.7	pH(+)，Cu(-)，Ca(±)，P(-)，Zn(-)
TERRACCIANO[16]	NR		NR	α– 防御素 HNP-1(+)
CELIKBAG[17]	63.69±8.89	NR	55.61±7.80	Ghrelin(+)，Obestatin(+)
BULLON[18]	NR	NR	NR	OC(-)
KERSCHAN-SCHINDL[19]	64.5(59.3；70.0)	63.5(56.3；71.0)	63.5(56.3；71.0)	OC(-)，CTX(-)，ALP(NR)，P1NP(NR)

表注：NR 表示该项目由于某种原因无法获取报告；DEXA scan：双能 X 线吸收仪扫描；*：+ 表示该因素与骨量低下有显著关联，– 表示该因素与骨量低下无显著关联，± 表示该因素不确定是否与骨量低下有显著关联。ALP：碱性磷酸酶；OC：骨钙素；CTX：C– 末端肽交联；P1NP：Ⅰ型原胶原 N– 端前肽；Ghrelin：胃饥饿素；Obestatin：肥胖抑制素

表 3 | 纳入文献的质量评价结果

第一作者	研究类型	AHRQ 得分	NOS 得分	质量评价结果
SAHA[12]	横断面研究	7		中
PEREIRA[13]	横断面研究	5		中
RABIEI[14]	病例 – 对照研究		8	高
TABOR[15]	横断面研究	8		高
TERRACCIANO[16]	横断面研究	7		中
CELIKBAG[17]	病例 – 对照研究		7	中
BULLON[18]	横断面研究	8		高
KERSCHAN-SCHINDL[19]	病例 – 对照研究		6	中

表注：AHRQ 为医疗保健研究与质量机构评分，低质量：0–3 分；中等质量：4–7 分；高质量：8–11 分。NOS 为纽卡斯尔 – 渥太华量表评分，低质量：< 6 分；中等质量：6–7 分；高质量：8–9 分

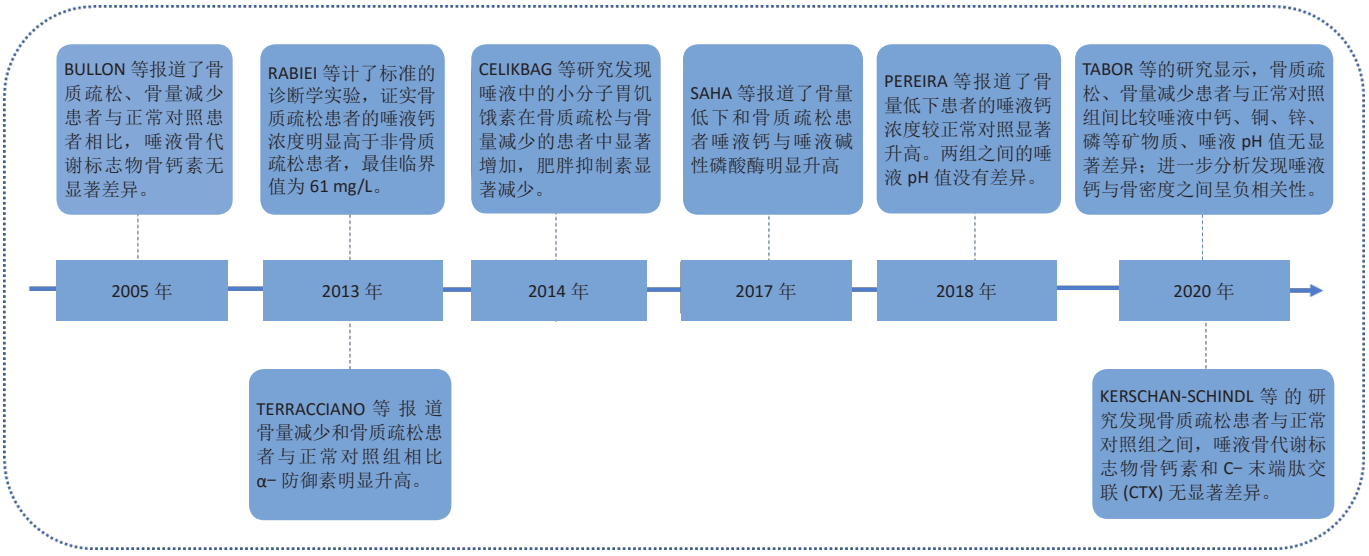


图 3 | 唾液成分分析与骨质疏松 / 骨量低下相关研究领域的时间脉络图

2.3.1 矿物质 (Mineral) 骨代谢平衡是适当矿化和脱矿的结果，这些过程是动态的、终生的。离子钙和无机磷酸盐是骨矿化的底物，一直被认为是最重要的骨骼矿物质[20]。RABIEI 等[14]设计了一个标准的诊断学实验，对 40 例绝经后骨质疏松妇女和 40 例非骨质疏松妇女进行病例－对照研究，采集全唾液样本测量钙浓度，结果显示病例组和对照组唾液钙值分别为 68.2(61.87−76.67) mg/L *vs.* 56.3(62.73−50.01) mg/L，$P < 0.001$；根据 ROC 曲线确定的最佳临界值为 61.0 mg/L，敏感度和特异度分别为 67.5%(95%*CI*：52.33−82.67) 和 60%(95% *CI*：44.62−75.38)，因此认为唾液钙是诊断骨质疏松的一个可能的替代方法。SAHA 等[12]采集了 80 例受试者的唾液，根据骨密度将他们分为骨质疏松组、骨量低下组、正常组，3 组的唾液钙值分别为 8.42±1.33，7.67±1.06，4.25±0.45($P < 0.001$)，骨质疏松 / 骨量低下的患者唾液钙含量显著增高，因此推测唾液钙可能是一个有效的生物学标记物以用于发现潜在的骨代谢障碍。PEREIRA 等[13]进行了一项控制性横断面研究，将 64 名绝经后妇女根据骨密度分为低骨量组和正常组，两组分别收集刺激性唾液和非刺激性唾液，低骨量组较正常组受试者有更高的唾液钙浓度 (285 mg/L *vs.* 85 mg/L，$P < 0.001$)，当不考虑分组效应直接将所有样本的骨密度与唾液钙浓度进行线性相关分析，却发现二者相关性很弱 (r_s=0.097)。TABOR 等[15]测量了 125 名绝经后女性不同部位的骨密度，并测量唾液中的多种矿物质含量，最后发现唾液钙浓度与股骨颈骨密度呈显著负相关 (r=−0.23，$P < 0.05$)，而在其他部位 (脊柱、全髋) 则没发现这种显著的相关性；该研究还同时测定了唾液中铜、锌、磷的含量，发现这些指标在骨质疏松 / 骨量低下与正常对照之间均无显著的差异。

2.3.2 典型骨转换标志物 在不同疾病状态时，血循环或者尿液中的骨转换标志物会发生不同程度的改变。碱性磷酸酶是一种约 45 kD 的蛋白质，存在于多种组织当中，在矿化组织的细胞中高度表达，是骨形成中起关键作用的骨转换标志物[21]。SAHA 等[12]采集了 80 例患者的唾液，同时测定骨密度，根据骨密度分为骨质疏松组、骨量低下组、正常组，各组碱性磷酸酶的值分别为 163.44±7.79，168.94±8.11，57.84±5.90($P < 0.001$)，认为骨质疏松 / 骨量低下的患者唾液中的碱性磷酸酶含量较高。

骨钙素是一种由成骨细胞分泌的蛋白质，其在骨重塑、成骨细胞特异性表达和调控的过程中发挥重要作用[11]。血清中骨钙素是成骨细胞活性的标志物，其水平反映了骨形成的速率[22]。BULLON 等[18]选择了 73 例绝经后女性，其中骨质疏松组 28 例，骨量低下组 11 例，正常组 34 例，各组唾液骨钙素水平分别为 (5.2±3.9)，(5.7±2.8)，(5.3±2.2) μg/L(P=0.88)，提示不同骨量组别之间唾液骨钙素的含量没有显著差异。

CTX 是一类敏感的骨吸收标志物，KERSCHAN-SCHINDL 等[19]选择了 40 例绝经后骨质疏松女性及与其年龄相匹配的 40 名绝经后非骨质疏松患者，同时采集了血液和唾液中骨代谢标志物，发现骨质疏松组与非骨质疏松组的唾液骨钙素值为：(1.63±0.35) μg/L *vs.* (1.58±0.25) μg/L，P=0.329；两组的 CTX 值分别为 (0.06±0.049) μg/L *vs.* (0.047±0.025) μg/L，P=0.315；并且还将受试者的不同部位的骨密度与唾液中骨钙素和 CTX 浓度进行相关性分析，仍然提示二者与被试者任何部位的骨密度没有显著相关性。

2.3.3 其他生物活性肽 由于破骨细胞受到免疫系统在分子水平的调节，因此，骨质疏松患者的免疫细胞可能会释放特定产物[23-24]。α− 防御素是一种小的抗菌肽，是先天免疫系统的一部分，并动态地参与了多种生物活动，HNP-1(human neutrophil peptide-1) 是防御素的一种类型，最近被报道可作为优秀运动员免疫系统生物标志[25]。TERRACCIANO 等[16]连续招募了 61 名绝经后妇女，同时测定骨密度和采集唾液，发现唾液中 α− 防御素的浓度与骨密度呈显著负相关 (r=−0.26，$P < 0.05$)。

胃饥饿素是一种多方面的肠道激素，标志性功能是其对生长激素释放、食物摄入和脂肪沉积的刺激作用，最新的研究成果显示胃饥饿素可以通过调节成骨细胞的增殖和分化来调节骨代谢[26]。肥胖抑制素为一种生长素释放肽相关肽，来源于前生长素释放肽原基因的翻译后加工[27]。CELIKBAG 等[17]选择了 85 名绝经后女性行骨密度检查，其中骨质疏松组 36 名，骨量低下组 28 名，正常组 21 名，采集所有被试者的唾液检测胃饥饿素和肥胖抑制素，各组的胃饥饿素水平分别为 (79.8±14.0)，(79.74±11.76)，(70.28±15.36) ng/L；各组的肥胖抑制素水平分别是 (750±1 460)，(160±290)，(2 180±2 500) ng/L，提示绝经后的骨质疏松 / 骨量低下患者基线时唾液中胃饥饿素水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)，肥胖抑制素 Obestatin 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.3.4 酸碱度 pH 值 唾液 pH 值表示口腔的酸碱程度，是一个化学标志物。PEREIRA 等[13]将 64 名绝经后妇女根据骨密度分为低骨量组和正常组，两组分别收集唾液，低骨量组与正常组唾液的 pH 值比较无显著差异 (7.2±0.4 *vs.* 7.1±0.4，P=0.738)，不考虑分组效应，直接将总样本的骨密度与唾液 pH 值做相关性分析，二者相关性也很弱 (r_s=−0.190)。TABOR 等[15]测量了 125 名绝经后女性不同部位的骨密度，发现脊柱骨质疏松患者的唾液 pH 值明显低于骨密度正常者 (6.65±0.67 *vs.* 6.96±0.58，$P < 0.05$)，而在其他部位 (股骨颈、全髋) 则没有这样的显著相关。

3 总结与展望 Summary and prospects

骨骼的矿化使其具有硬组织特有的生物力学特性，可以支撑体质量和运动，过度脱矿会导致骨骼变弱、骨骼质量下降和病理性骨折，同时骨骼也是机体中重要的必须矿物质来源[20]。文献回顾结果显示唾液矿物质中钙是研究最多的成分，并且几乎所有被纳入的研究结果都显示了唾液钙的增加与骨量低下 / 骨质疏松密切相关。既往的其他研究也发现重度吸烟者比不吸烟者具有更低的骨密度和更高的唾液钙[28]，佐证了两者的相关性。也有学者对比观察健康女性、孕妇和绝经后女性，发现绝经后女性的唾液钙水平显著增加，骨密度显著下降[29]。激素替代疗法、双膦酸盐等药物被认为是治疗骨质疏松的有效药物，可以抑制骨量的丢失，SEWÓN 等[30]发现激素替代疗法治疗开始后，唾液钙水平下降。但也有学者发现在使用钙和维生素 D 的骨质疏松患者中，是否额外服用阿仑膦酸钠对骨质疏松患者唾液中矿物质 (钙、钾、镁、钠) 浓度无明显影响，与未做任何治疗的健康对照相比，唾液矿物质浓度也无明显差异[31]。此外，还有研究发现磷酸盐、钾、镁和蛋白质与唾液流速相关，钙是唯一与流速无关的电解质[32]。综上，虽然目前的研究结论尚不完全统一，但仍有理由认为唾液钙是最有潜力的骨质疏松唾液生化标志物之一。

骨转换标志物是骨组织本身代谢的产物，分为骨形成标志物和骨吸收标志物[1]。此次文献回顾发现唾液中被研究的骨代谢标志物包括：碱性磷酸酶、骨钙素、CTX 和 P1NP。2 项骨钙素的研究报告均为阴性结果[1]。既往有研究者将 10 名男性和 10 名女性受试者置于模拟太空失重状态的环境下 3 周，与受试前相比，两组患者的牙槽骨密度值显著下降，唾液骨钙素显著升高，唾液中骨钙素变化与血清中的骨钙素变化相一致，提示唾液骨钙素上升与骨密度下降相关，并且在女性中更为显著[33]；虽然失用导致的骨量丢失模型被认可，但该研究中产生的骨量丢失未达到骨量减少 / 骨质疏松的诊断标准，并且该研究选择

的受试人群年龄与原发性骨质疏松自然发病年龄存在极大的差异，因此，此次研究未将其纳入结果部分。此外，可能是由于唾液采集的方法不同，并非所有的标志物都能在唾液中被良好回收或检测[7, 19]，虽然有 1 项来自印度的研究认为碱性磷酸酶可能与骨量下降密切相关[12]，但 KERSCHAN-SCHINDL 等[19]的研究中提到骨特异性碱性磷酸酶在唾液中并不能被有效地检出，而 P1NP 的检出率只有 29%，因此没有在结果中被报道。事实上原发性骨质疏松患者血清中的碱性磷酸酶水平也不是一个高敏感性的标志物，通常表现为正常或轻度升高[1]，多种疾病状态都会导致血清中碱性磷酸酶水平改变，例如肝胆疾病、内分泌疾病及某些肿瘤[34-35]，从而导致特异性降低。综上，唾液中的骨代谢标志物并不足以成为一个良好的替代诊断指标。

此次唾液成分文献回顾涉及到 α- 防御素、胃饥饿素和肥胖抑制素这 3 个小分子生物肽，均显示与骨量低下 / 骨质疏松的显著相关性，后两者自同一文献[17]，以上指标的研究较少，还需更多研究来证实其阳性结果的可靠性。但作为生命的执行者，蛋白质尤其是小分子肽的生物标志作用备受关注，例如皮质醇。OSELLA 等[36]采集了绝经早期女性腰椎和髋骨的骨密度值，筛选出 82 名骨量正常或者轻度下降，测定了清晨和午夜的唾液皮质醇，此外还对其中的 49 名受试者进行了跟部超声检查测定骨强度，分别分析骨密度 / 骨强度与不同时间段唾液皮质醇之间的相关性，结果显示皮质醇与骨密度之间并无明显相关性；但夜间唾液皮质醇浓度和足跟超声强度之间有显著的负相关 (r=−0.34，P=0.023；r=−0.39，P=0.001；r=−0.35，P=0.004)，虽然这些研究是在健康人中进行的，但也提示皮质醇的分泌似乎对骨骼健康起着负面作用。在另一项研究中，对 228 名老年人的骨密度和唾液皮质醇浓度进行测定，发现其夜间唾液皮质醇与骨密度有显著的负相关性，在未使用激素替代的女性群体中更为显著[37]，提示老年人皮质醇分泌增加可能导致与年龄相关的骨矿物质密度损失，这与之前的研究也是一致的[38]。众所周知，皮质醇是对糖类代谢具有最强作用的肾上腺皮质激素，生理剂量的皮质醇维持机体的生长发育，但大剂量糖皮质激素对健康有显著不良影响[39]。早在 1932 年，CUSHING 就报道过量内源性皮质类固醇有增加骨折的倾向，此后许多学者从组织形态学、骨活检、掌骨皮质厚度或骨密度测定等各方面都证实了外源性皮质醇过多会导致骨受损[40]。CHIODINI 等[41]报道门诊的骨质疏松患者，排除继发性原因后亚临床皮质醇血症的患病率高达 10.8%。从实际应用方面的角度，皮质醇是著名的“应激激素”，在静脉采血时难以避免静脉穿刺导致的皮质醇瞬间释放；同时皮质醇是由大脑的中央起搏器调节，具有明显的昼夜节律的激素，往往需要同时测定清晨和午夜的浓度以评估疾病，增加了血液采集的障碍。因此，研究者试图采用唾液、尿液[42]、泪液甚至毛发等一切可能的方法来代替血液检测来协助诊断疾病[43-44]。除此之外，唾液皮质醇浓度也不受唾液流量和皮质醇结合球蛋白水平变化的影响，能更准确地估计游离的生物活性皮质醇[45-46]。因此，虽然此次文献回顾中并没有设计良好的唾液皮质醇与骨量减少 / 骨质疏松的相关性研究纳入，但在回顾文献的过程中，认识到唾液皮质醇与骨量的关系可能值得进一步研究。

唾液 pH 值的检测快速、廉价而且结果准确，因此很多唾液诊断性试验研究都将其作为单独的研究指标。依赖于人体内缓冲对的高效运作，机体尤其是血清中的 pH 值总是保持稳定，然而近来的很多研究也在探讨疾病状体下 pH 值的细微变化[47]。唾液中 pH 值的波动范围较大，静息 pH 值在 5–9 之间，并且极大地受到饮食、药物等外界因素影响[48]；此外，唾液 pH 值本质上是口腔无机和有机成分出现异常造成的综合结果，特异性并不高。在此次文献回顾中唾液 pH 值的结果也是矛盾的，因此作者认为唾液 pH 值可能不适合作为一个有效的诊断指标协助诊断骨质疏松 / 骨量减少。

此次研究的局限性：①仅有 1 项标准的诊断性试验研究，其余均为观察性研究，也没有足够的文献支撑针对某一指标行进一步的 Meta 分析，难以得出较为明确的结论；②研究对象女性占比过高，缺乏男性数据，但这是与骨质疏松的易患群体是相对应的；③尽管制定了严格的纳入排除标准，但是大多数横断面研究没有做混杂因素校正，原始文献的可靠性不佳；④由于唾液采集的方法及时间不统一，并且在后续的处理中也不同 (例如是否冷冻、是否离心、保存时间等)，所以出现了不一致甚至矛盾的研究结果。值得注意的是，此次文献回顾中，阴性结果比例相当高 (44.4%)，考虑到发表偏倚，这一阴性比例可能会更高。

总结：全世界范围内骨质疏松的治疗率远远低于知晓率和诊断率[49-50]，依从性也很差，其中一个原因就是诊断的金标准——骨密度变化的迟缓性，药物治疗的患者在短期内看不到任何治疗的收益而脱落。唾液是从唾液管中的毛细血管中过滤出来的间质液体，是最容易获得的体液之一[51]。同时，口腔是体内矿化组织 (牙齿) 暴露于外部环境的唯一部位，并完全浸没在唾液当中[52]，因此唾液是最能模拟骨代谢微环境的体液。虽然目前证据并不认为唾液成分检查能够取代骨密度扫描，但仍然为后续研究提供了线索。

致谢：感谢刘科主管医师在统计学方面的指导。

作者贡献：文章设计者为第一作者和通讯作者，全体作者参与资料收集和文献筛选，第一作者归纳总结、撰写成文，通讯作者审校。

经费支持：该文章接受了“国家重大疑难疾病中西医临床协作项目 (CYW2019079)”“成都市重点科技应用示范项目 (2019-YF09-00094-SN)”及“国家中医药管理局项目 [SATCM-2015-BZ(204)]”的资助。所有作者声明，该经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

生物统计学分析：该研究经过成都中医药大学生物统计学专家核实。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

[1] 夏维波 , 章振林 , 林华 , 等 . 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017)[J]. 中国骨质疏松杂志 ,2019,25(3):281-309.

[2] HONG SJ, YANG BE, YOO DM, et al. Analysis of the relationship between periodontitis and osteoporosis/fractures: a cross-sectional study. BMC Oral Health. 2021;21(1):125.

[3] TAYEB Y, GOULTSCHIN J, FOGEL M, et al. The relationship between osteoporosis, osteopenia and periodontitis. Refuat Hapeh Vehashinayim (1993). 2003;20(1):8-22,78.

[4] CHOU HH, LU SL, WANG ST. The Association between Bone Mineral Density and Periodontal Disease in Middle-Aged Adults. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(6):3321.

[5] INAGAKI K, KUROSU Y, SAKANO M, et al. Oral osteoporosis: a review and its dental implications. Clin Calcium. 2007;17(2):157-63.

[6] ZHANG C Z, CHENG XQ, LI JY, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. Int J Oral Sci. 2016;8(3):133-137.
[7] WOŹNIAK M, PALUSZKIEWICZ C, KWIATEK WM. Saliva as a non-invasive material for early diagnosis. Acta Biochim Pol. 2019;66(4):383-388.
[8] WATTS NB, CAMACHO PM, LEWIECKI EM, et al. AACE/ACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2021;27(4):379-380.
[9] ZENG X, ZHANG Y, KWONG JS, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. J Evid Based Med. 2015;8(1):2-10.
[10] LO CK, MERTZ D, LOEB M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. BMC Med Res Methodol. 2014;14:45.
[11] DENT O. Methodological index for non-randomized studies. ANZ J Surg. 2003;73(9):675-676.
[12] SAHA MK, AGRAWAL P, SAHA SG, et al. Evaluation of Correlation between Salivary Calcium, Alkaline Phosphatase and Osteoporosis- A Prospective, Comparative and Observational Study. J Clin Diagn Res. 2017;11(3):ZC63-ZC66.
[13] PEREIRA IF, BRASILEIRO CB, KLEPERON NP, et al. Comparative study of oral and salivary parameters in patients with and without loss of bone mass. Braz Oral Res. 2018;32:e54.
[14] RABIEI M, MASOOLEH IS, LEYLI EK, et al. Salivary calcium concentration as a screening tool for postmenopausal osteoporosis. Int J Rheum Dis. 2013; 16(2):198-202.
[15] TABOR E, HŰPSCH H, ROKICKA J, et al. Salivary Content Might be Associated With Skeletal Status in Postmenopausal Women: SilesiaOsteoActive Study Results. J Clin Densitom. 2021;24(1):14-21.
[16] TERRACCIANO R, MIGLIACCIO V, SAVINO R, et al. Association between low bone mineral density and increased α-defensin in salivary fluid among postmenopausal women. Menopause. 2013;20(12):1275-1279.
[17] CELIKBAG B, AKGOL G, AYDIN S, et al. Ghrelin and Obestatin Levels in Serum and Saliva of Patients with Osteoporosis and the Effect of Strontium Ranelate. J Phys Med Rehabil. 2014;60(1):7-11.
[18] BULLON P, GOBERNA B, GUERRERO JM, et al. Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin: their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. J Periodontol. 2005;76(4):513-519.
[19] KERSCHAN-SCHINDL K, BOSCHITSCH E, MARCULESCU R, et al. Bone turnover markers in serum but not in saliva correlate with bone mineral density. Sci Rep. 2020;10(1):11550.
[20] MURSHED M. Mechanism of Bone Mineralization. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(12):a031229.
[21] VIMALRAJ S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. Gene. 2020;754:144855.
[22] KARSENTY G. Update on the biology of osteocalcin. Endocr Pract. 2017; 23(10):1270-1274.
[23] WADA S, FUKAWA T, KAMIYA S. Osteocalcin and bone. Clin Calcium. 2007; 17(11):1673-1677.
[24] BOYCE BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. J Dent Res. 2013;92(10):860-867.
[25] PERO R, BRANCACCIO M, MENNITTI C, et al. HNP-1 and HBD-1 as Biomarkers for the Immune Systems of Elite Basketball Athletes. Antibiotics (Basel). 2020;9(6):306.
[26] PRADHAN G, SAMSON SL, SUN Y. Ghrelin: much more than a hunger hormone. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013;16(6):619-624.
[27] LI J B, ASAKAWA A, CHENG K, et al. Biological effects of obestatin. Endocrine. 2011;39(3):205-211.
[28] SEW N L, LAINE M, KARJALAINEN S, et al. Salivary calcium reflects skeletal bone density of heavy smokers. Arch Oral Biol. 2004;49(5): 355-358.
[29] WASTI A, WASTI J, SINGH R. Estimation of salivary calcium level as a screening tool for the osteoporosis in the post-menopausal women: A prospective study. Indian J Dent Res. 2020;31(2):252-256.
[30] SEWÓNL, LAINE M, KARJALAINEN S, et al. The effect of hormone replacement therapy on salivary calcium concentrations in menopausal women. Arch Oral Biol. 2000;45(3):201-206.
[31] BUDUNELI N, SAYGAN BH, KARADUMAN U, et al. Calcium, vitamin D supplements with or without alendronate and supragingival calculus formation in osteoporotic women: a preliminary study. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(12):2015-2020.
[32] SEV N L, LAINE MA, KARJALAINEN S, et al. Effect of age on flow-rate, protein and electrolyte composition of stimulated whole saliva in healthy, non-smoking women. Open Dent J. 2008;2:89-92.
[33] RAI B, KAUR J, CATALINA M. Bone mineral density, bone mineral content, gingival crevicular fluid (matrix metalloproteinases, cathepsin K, osteocalcin), and salivary and serum osteocalcin levels in human mandible and alveolar bone under conditions of simulated microgravity. J Oral Sci. 2010;52(3):385-390.
[34] KAWADA T. Serum alkaline phosphatase level and metabolic syndrome. Clin Chim Acta. 2020;506:187.
[35] No authors listed. Serum alkaline phosphatase (AP) is perhaps the most widely used biomarker since it was discovered. Introduction. Subcell Biochem. 2015;76:v-vii.
[36] OSELLA G, VENTURA M, ARDITO A, et al. Cortisol secretion, bone health, and bone loss: a cross-sectional and prospective study in normal non-osteoporotic women in the early postmenopausal period. Eur J Endocrinol. 2012;166(5):855-860.
[37] RAFF H, RAFF JL, DUTHIE EH, et al. Elevated salivary cortisol in the evening in healthy elderly men and women: correlation with bone mineral density. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999;54(9):M479-483.
[38] HARDY R, COOPER M S. Adrenal gland and bone . Arch Biochem Biophys. 2010;503(1):137-145.
[39] JEFFERIES WM. Cortisol and immunity. Med Hypotheses. 1991;34(3):198-208.
[40] IR R, 徐隆绍 . 类固醇性骨质疏松的发病学和治疗 [J]. 国外医学内分泌学分册 , 1990(1):22-25.
[41] CHIODINI I, MASCIA M L, MUSCARELLA S, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. Ann Intern Med. 2007;147(8): 541-548.
[42] TURPEINEN U, HÄMÄLÄINEN E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(6):795-801.
[43] HART K A, KITCHINGS KM, KIMURA S, et al. Measurement of cortisol concentration in the tears of horses and ponies with pituitary pars intermedia dysfunction. Am J Vet Res. 2016;77(11):1236-1244.
[44] WESTER VL, VAN ROSSUM EF. Clinical applications of cortisol measurements in hair. Eur J Endocrinol. 2015;173(4):M1-10.
[45] GOZANSKY WS, LYNN JS, LAUDENSLAGER ML, et al. Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic--pituitary--adrenal axis activity. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(3):336-341.
[46] REIMONDO G, PIA A, BOVIO S, et al. Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. Clin Chim Acta. 2008;388(1-2):5-14.
[47] ROMERO MF, ROSSANO AJ. Acid-Base Basics. Semin Nephrol. 2019;39(4): 316-327.
[48] GALGUT PN. The relevance of pH to gingivitis and periodontitis. J Int Acad Periodontol. 2001;3(3):61-67.
[49] WANG O, HU Y, GONG S, et al. A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China. Osteoporos Int. 2015;26(11): 2631-2640.
[50] CHANDRAN M, BHADADA SK, EBELING PR, et al. IQ driving QI: the Asia Pacific Consortium on Osteoporosis (APCO): an innovative and collaborative initiative to improve osteoporosis care in the Asia Pacific. Osteoporos Int. 2020;31(11):2077-2081.
[51] KACZOR-URBANOWICZ KE, MARTIN CARRERAS-PRESAS C, ARO K, et al. Saliva diagnostics- Current views and directions. Exp Biol Med (Maywood). 2017;242(5):459-472.
[52] GREABU M, BATTINO M, MOHORA M, et al. Saliva--a diagnostic window to the body, both in health and in disease. Med Life. 2009;2(2):124-132.

(责任编辑：ZN，ZH)